

THESIS

BONN

1969

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER HYPERVENTILATION
BEI KURZNARKOSEN MIT PROPANIDID UNTER BERÜCK-
SICHTIGUNG VERSCHIEDENER PRÄMEDIKATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
LUDWIG GILBERS
aus ~~Straelen~~

BONN 1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER HYPERVENTILATION
BEI KURZNARKOSEN MIT PROPANIDID UNTER BERÜCK-
SICHTIGUNG VERSCHIEDENER PRÄMEDIKATIONEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

LUDWIG GILBERS

aus Straelen

BONN 1969

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Dozent Dr. L. Havers

Korreferent: Prof. Dr. E. Sauerwein

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 6. 1969

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik
Bonn – Venusberg

Direktor: Prof. Dr. A. Gütgemann

Druck: Buchdruckerei Franz Heggen & Co, Opladen

Meinen Eltern in
Dankbarkeit
gewidmet

G l i e d e r u n g:

A Einleitung

B Literaturübersicht

I. PROPANIDID

1. Name
2. Chemie, Biochemie, Pharmakologie und Toxikologie
3. Anwendung

C Eigene Untersuchungen

I. Methodik

1. Untersuchungsgut
2. Prämedikation
3. Dosierung und Injektionstechnik von PROPANIDID
4. Meßapparatur
5. Bestimmung der Volumenkapazität vor und nach i. v. Applikation von PROPANIDID

II. Ergebnisse

1. Erscheinungsbild der PROPANIDID-Narkose
2. Volumenzuwachs nach i. v. Applikation von PROPANIDID

III. Diskussion

IV. Zusammenfassung

D Schrifttumsverzeichnis

A EINLEITUNG :

Die intravenöse Narkose nimmt als Ergänzung und Ersatz der Inhalationsverfahren einen festen Platz in der modernen Anästhesie ein. Gegenüber der in früheren Jahren praktizierten Dampfinhalationsnarkose zeichnet sich diese Applikationstechnik durch eine weitgehende psychische Schonung des Patienten bei der Narkoseeinleitung aus. Der kleine Nadelstich und der darauf fast unmerklich einsetzende Narkoseschlaf wird, verglichen mit dem bewußten Erleben der übelriechenden Gase und Dämpfe unter der beklemmenden Enge der Narkosemaske, als angenehmer empfunden. Diese Tatsache erklärt die große Beliebtheit dieser Narkosetechnik beim Patienten.

Eine wesentliche Verbesserung gerade der Narkoseeinleitung wurde daher durch die Einführung von für die i. v. Narkose geeigneten kurz und ultrakurz wirkenden Barbituraten und Thiobarbituraten erzielt. Die gefährlichen Nebenwirkungen, wie die zentrale Atemdepression und die Neigung zu Laryngo- und Bronchospasmen sowie der Nachteil, daß die relativ lange andauernde Abbau- und Ausscheidungsphase von hypnotisch wirksamen Metaboliten eine längere Beobachtung der Patienten erfordern, zeigen jedoch deutlich, daß diese i. v. Narkotika keineswegs idealen Erfordernissen gerecht werden.

Die Bedürfnisse gerade der ambulanten Patienten sowohl in der Klinik als auch in der freien Praxis, wo aus technischen, räumlichen und personellen Gründen die Durchführung einer intravenösen Narkose mit Schwierigkeiten verbunden ist, erforderten die Entwicklung eines besonders kurz wirkenden und nachwirkungsfreien Narkotikums. Zunächst erwies sich hierfür als besonders geeignet ein von THUILLIER und DOMENJOZ 1957 beschriebenes Derivat des Eugenol - Geigy 29505 bzw. Estil -, eine Substanz, die sich durch kurzfristige narkotische Wirkung, ihre durch den raschen Abbau bedingte schnelle Wiedererlangung des Bewußtseins und das Fehlen der von anderen Narkotika her bekannten postnarkotischen Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, auszeichnete. Wegen auffallend schwerer Gefäßreaktionen, besonders bei versehentlicher intraarterieller Injektion sowie mehrere Fälle von Nierenversagen, erwies sich Estil jedoch für die Praxis als unbrauchbar und wurde wieder aus dem Handel gezogen.

In der Zwischenzeit wurde PROPANIDID, ein Derivat der Phenoxyessigsäure, entwickelt, das sowohl im Tierexperiment wie auch am menschlichen Untersuchungsgut keine Allgemeinschädigungen des Organismus zur Folge hat, wie sie nach Estil beobachtet wurden. Dieses Präparat soll in der folgenden Arbeit beschrieben und an Hand eigener Untersuchungen hinsichtlich seines atemstimulierenden Effektes diskutiert werden.

B L i t e r a t u r ü b e r s i c h t :

I. PROPANIDID

1. N a m e

Das Kurznarkotikum - Bayer 1420 bzw. PROPANIDID -, ein phenoxyessigsäurederivat, wurde von HILTMANN synthetisiert und von WIRTH und HOFFMEISTER im Tierexperiment pharmakologisch getestet. Mit dem Lösungsmittel Cremophor EL kam PROPANIDID 1965 als ein erstes echtes Kurznarkotikum unter dem Namen EPONTOL in den Handel und wird heute vor allen Dingen in der Ambulanz erfolgreich angewendet.

2. Chemie, Biochemie, Pharmakologie und Toxikologie

PROPANIDID ist ein 3-Methoxy-4-(N,N-diaethylcarbamoyl-methoxy) phenylessigsäure-n-propylester mit der Summenformel $C_{18}H_{27}NO_5$ und der folgenden Strukturformel:

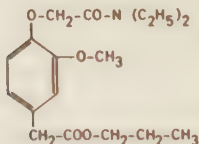


Abb. 1 Strukturformel von PROPANIDID

Wie aus der Strukturformel hervorgeht, besteht das Propanididmolekül aus einem Phenolring mit einer Methoxy-Gruppe in Stellung 3 sowie einem diaethylcarbamoyl-methoxyphenyllessigsäure-n-propylester in Stellung 1 und 4.

Summenformel	Kp	Mol.Gew.	N ber.	N gef.
$C_{18}H_{27}NO_5$	0,7/210- 212°	337,4	4,15	4,17

Tab. I. Chemische Eigenschaften von PROPANIDID (nach HILTMANN, VOLLWEBER, WIRTH und HOFFMEISTER).

Schwierigkeiten hinsichtlich der Wasserlöslichkeit konnten durch den von W. SCHOLTAN entwickelten, nichtionogenen, oberflächenaktiven und weitgehend untoxischen Lösungsvermittler Cremophor-EL überwunden werden. Die handelsübliche Substanz, bestehend aus dem Wirkstoff und dem Emulgator Cremophor-EL, liegt als völlig klares und farbloses Aquat - nicht Emulsion - vor (WIRTH, HOFFMEISTER) und läßt sich, ohne daß der Wirkstoff ausfällt, beliebig mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung verdünnen. Die Handelslösung in Form des PROPANIDID 5prozentig enthält 20 Prozent Cremophor-EL, die 2,5-prozentige Wirkstofflösung zwölf Prozent Cremophor-EL. Ein Zusatz von Kochsalz sorgt für Isotonie.

Durch die Esterkonfiguration, einem bereits bei dem Lokalanästhetikum Baycain angewandten Prinzip, ist die Gewährleistung eines raschen hydrolytischen Abbaues gegeben. Das Hauptprodukt, die 3-Methoxy-4-N, N-diaethylcarbamoylmethoxy-phenyllessigsäure, ist ein Stoff mit geringer Toxizität und ohne narkotische Wirkung. Abbildung II verdeutlicht den Abbauvorgang.

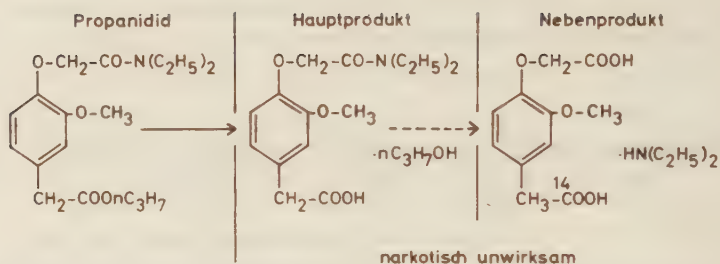


Abb. II Abbau des PROPANIDID. Die Metaboliten sind narkotisch unwirksam.

Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zur Pharmakologie und Toxikologie von PROPANIDID beweisen den Charakter des Wirkstoffs als echtes Kurznarkotikum mit einer sehr raschen Erholungsphase, wobei sie den bekannten intravenösen Narkotika der Barbiturat- und Thiobarbituratreihe in ihrer therapeutischen Breite entsprechen (WIRTH, HOFFMEISTER). Zu Beginn der Narkose mit PROPANIDID tritt Hyperventilation und in der Folge eine Zeitspanne verminderter Atmung oder eine Phase der Apnoe auf (PODLESCH, ZINDLER). Parallel zu der nachweisbaren Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes wird sowohl im Tierexperiment als auch in klinischen Untersuchungen eine leichte Blutdrucksenkung bei gleichzeitigem Anstieg der Pulsfrequenz beobachtet, wobei wenige Minuten nach Injektionsbeginn, immer aber am Ende der Narkose, wieder eine Stabilisierung des Kreislaufs eintritt (WIRTH, HOFFMEISTER, HARRFELDT, PODLESCH, ZINDLER).

Versuche zur Prüfung der Nierenverträglichkeit wurden von WIRTH und HOFFMEISTER an Hunden und Ratten durchgeführt und die Ergebnisse von LIEBEGOTT histologisch bearbeitet. Danach beträgt die Dosis **tolerata** bei beiden Spezies das 20fache einer menschlichen Narkose-Dosis; erst die 40fache menschliche Narkose-Dosis, kontinuierlich zur Dauernarkose appliziert, bewirkt im Clearance-Versuch an der Ratte eine temporäre Funktionsbeeinträchtigung der Nieren. WIRTH und HOFFMEISTER untersuchten die allgemeine Verträglichkeit von PROPANIDID hinsichtlich seiner akuten Toxizität für verschiedene Tierarten im Vergleich zu der des Thiopental und des

Hexobarbitals. Die Applikation der genannten Präparate erfolgte an verschiedenen Orten (s.c., i.v., p.o.). Ihre Ergebnisse sind in Tabelle II zusammengefaßt.

Spezies	PROPANIDID	Thiopental	Hexobarbital
Maus i.v.	180 $\pm$ 5 *	50*	170 $\pm$ 10 *
Maus sbc.	1250		330 $\pm$ 33
Ratte i.v.	81 $\pm$ 3 **		
Ratte p.o.	4000		250
			500
Kaninchen i.v.	75 ***	35	70
Katze i.v.	80-90 ***	30	90
Hund i.v.	80 ****		60

* Injektionsgeschwindigkeit 0,5 ml/20 g/30 sec; Nachbeobachtung 48 Std.

** Injektionsgeschwindigkeit im Schuß.

*** Injektionsgeschwindigkeit 30"/kg.

**** Injektionsgeschwindigkeit 15"/kg.

Tab. II. Akute Toxizität (DL_{50}) von PROPANIDID nach einmaliger Zufuhr.

Während bei einmaliger intravenöser Zufuhr der Toxizitätsunterschied zwischen PROPANIDID und Hexobarbital unauffällig ist, besitzt das Thiopental eine 1/2 bis 1/4 größere Toxizität. Bemerkenswert ist die geringere Wirksamkeit von PROPANIDID bei subkutaner oder oraler Applikation im Vergleich zu der des Hexobarbitals. Eine Verringerung der DL_{50} von PROPANIDID zeigt sich, bedingt durch den esteratischen Abbau, bei abnehmender Injektionsgeschwindigkeit. Diese Tatsache verdeutlicht Tabelle III.

Injektionszeit	DL ₅₀
5 sec	105 mg/kg $\pm$ 9,5
10 sec	115 " $\pm$ 8,0
30 sec	180 " $\pm$ 5,0
60 sec	210 " $\pm$ 16,0

Tab. III. Abhängigkeit der akuten Toxizität von der Injektionsgeschwindigkeit bei PROPANIDID (nach WIRTH und HOFFMEISTER).

Die lokale Verträglichkeit von PROPANIDID, besonders bei intravenöser Anwendung, wird in der Literatur günstig beurteilt. Bei versehentlicher i. a. Injektion muß jedoch mit Funktionsstörungen in Abhängigkeit von Dosierung und Konzentration des Substrats gerechnet werden (HOFFMEISTER, WIRTH, GRÜNVOGEL, WEISS, RUCKES).

3. Anwendung

PROPANIDID hat sich als Basisnarkotikum für die Ambulanz, aber auch als Adjuvans zur Kombinationsnarkose sehr gut bewährt. Als wesentliches Kriterium für die Anwendung des Kurznarkotikums gilt nach PODLESCH und MORGENSTERN die Relation zwischen Dauer des Eingriffs und der Möglichkeit der intravenösen Injektion. Nahezu alle chirurgischen Eingriffe, die eine Zeitdauer von 10 Minuten nicht überschreiten, können in PROPANIDID-Narkose durchgeführt werden. HARRFELDT berichtet nach Auswertung von 2700 Narkosen mit PROPANIDID, daß das Mittel praktisch bei allen Eingriffen, die früher im Chloraethyl-Rausch oder mit Thiobarbituraten vorgenommen wurden, größere Sicherheit und günstigere Bedingungen gewährleistet. Es wird darauf hingewiesen, daß eine Verlängerung der Narkosedauer durch häufigere Nachinjektionen im allgemeinen vertragen wird, die Anzahl der Nachinjektionen soll jedoch entsprechend dem Charakter des Mittels auf das ein- bis zweifache der Maximal-Dosis von 500 mg beschränkt bleiben. Aus der Vielfalt seiner Indikationsbereiche als Basis-Narkotikum zeigt Tabelle IV die Anwendungsmöglichkeiten von PROPANIDID auf dem Gebiet der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.

Da Pharynx- und Trachealreflex während der PROPANIDID-Narkose erhalten bleiben, besteht kaum die Gefahr einer Aspiration von Eiter, Zähnen usw., wenn der Eingriff nicht vor Beendigung der kurzen Hyperventilationsphase vorgenommen wird und eine geeignete Absaugvorrichtung vorhanden ist (PODLESCH, MORGENSTERN). Für die blinde nasotracheale Intubation bei Bestehen intermaxillärer Schienenverbände oder Kieferklemme bzw. Ankylose erwies sich die PROPANIDID-Narkose als Mittel der Wahl, da die Tubuseinführung durch die Hyperventilation und den fehlenden Laryngospasmus erleichtert wird.

Intra- und extraorale Abszeßeröffnungen
 Jochbeinextensionen und Kieferrepositionen
 Intra- und extraorale Probeexcisionen
 Zahnextraktionen
 Größere Tamponadewechsel
 Kochsalzinfektionen bei Haemangiomen
 Schmerzhafte Drahtentfernungen
 Kiefergelenkdehnungen
 Blinde naso-tracheale Intubation

Tab. IV. Indikationen von PROPANIDID in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (nach PAPE, OTTEN).

Die Brauchbarkeit von PROPANIDID als Einleitungsnarkotikum für länger dauernde Narkosen wird von den Untersuchern positiv beurteilt (PODLESCH, ZINDLER, HARRFELDT, HOWELLS et al, DOENICKE). Besonders hervorgehoben wird die beschleunigte Aufnahme der Inhalationsnarkotika, bedingt durch die hyperpnoeische Phase. Da PROPANIDID bereits nach wenigen Minuten abgebaut ist und dann eine reine Halothane-Lachgas-Narkose vorliegt, ist ein "hang over", bedingt durch das Einleitungsnarkotikum, im Gegensatz zur Barbiturateinleitung ganz ausgeschlossen (DOENICKE).

Die Notwendigkeit einer Prämedikation mit einem Vagolytikum bei PROPANIDID-Narkosen wird unterschiedlich beurteilt. Während HARRFELDT einen Atropin-Schutz bei der Durchführung einer echten Kurznarkose mit PROPANIDID nicht für unbedingt erforderlich erachtet, begründen PODLESCH, ZINDLER und SCHÜLE die Notwendigkeit einer solchen Maßnahme mit der Gefahr eines Karotissinus-Reflexes, die bei Eingriffen im Kieferbereich mit abflachender narkotischer Wirksamkeit besteht.

C Eigene Untersuchungen

Die Wirkung von PROPANIDID auf die Atmungsorgane besteht, wie von PODLESCH und ZINDLER beschrieben, in einer ausgeprägten Hyperventilation, die in Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit 10 - 50 Sekunden anhält und einer anschließenden Phase respiratorischer Depression mit eingeschränkter bzw. aufgehobener Atmung. Es soll nunmehr auf Grund eingehender Messungen der Ventilation vor und nach i. v. Applikation von PROPANIDID geprüft werden, inwieweit die Hyperpnoe in Auftreten und Intensität durch verschiedene Prämedikationen beeinflusst wird.

I. M e t h o d i k

1. Untersuchungsgut

Die Untersuchung zur Bestimmung der Volumenkapazität vor und nach i. v. Applikation von PROPANIDID führten wir an 50 unausgewählten stationären Patienten beiderlei Geschlechts durch, die zur Behandlung ihrer chirurgischen Leiden in die Universitäts-Frauenklinik bzw. die chirurgische Universitäts-Klinik aufgenommen worden waren. Die Altersverteilung dieser Gruppe bewegte sich, bei einem Durchschnittsalter von 47,5 Jahren, zwischen 16 und 78 Jahren. Eine besondere Auslese hinsichtlich der Indikation von PROPANIDID mit Rücksicht auf den jeweiligen klinischen Befund wurde nicht vorgenommen. Wohl verzichteten wir auf Kinder und psychisch außergewöhnlich labile Patienten, da wir auf Grund der mangelnden Mitarbeit eine erhebliche Fehlerbelastung der Resultate befürchteten.

2. Prämedikation

Da wir bei den Untersuchungen PROPANIDID stets als Einleitungsnarkotikum für eine weiterführende Narkose mit Halothan bzw. ein Halothan-Lachgasgemisch, also nicht im Sinne einer intravenösen Kurznarkose, verwendeten, verzichteten wir nie auf eine ausreichende individuelle Prämedizierung. Eine Zusammenstellung der vorgenommenen Prämedikationen und ihre Dosierung zeigt Tabelle V.

Die Applikation von Atropin erfolgte zwei bis fünf Minuten vor Narkoseeinleitung intravenös, die Kombination von Atropin mit Dolantin, Atropin, Atosil, Dolantin 30 bis 60 Minuten präoperativ i. m. oder i. v.. Damit ergab sich die Gelegenheit zu überprüfen, ob seitens des applizierten Pethidin-Präparates eine eindrucksvolle Dämpfung des hyperventilatorischen PROPANIDID-Effektes bewirkt würde.

Prämedikation	Dosierung
Atropin	0,5 mg/kg Körpergewicht
Atropin / Dolantin	" /100 mg
Atropin / Dolantin Atosil	" /25 mg/ 75 mg

Tab. V. Zusammenstellung der vorgenommenen Prämedikationen

3. Dosierung und Technik der Applikation von PROPANIDID

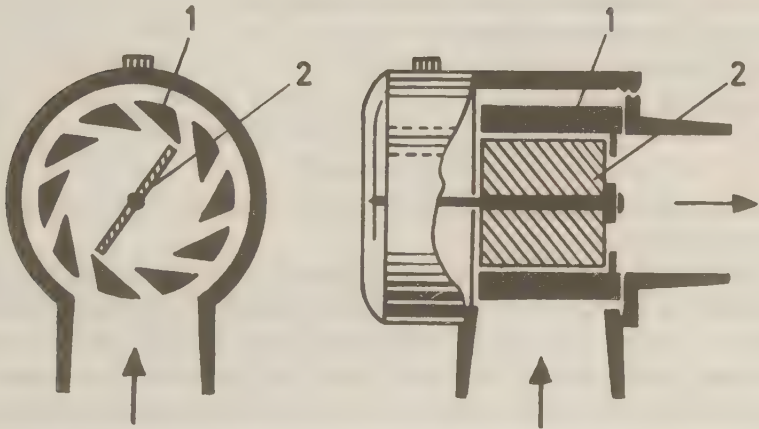
Die Dosis für PROPANIDID war so gewählt, daß die damit erreichte Narkosedauer- und -tiefe trotz der dabei durchzuführenden Messungen eine ausreichende Amnesie für die folgende Intubations- bzw. Maskennarkose gewährleistete. Der normale Allgemein- und Ernährungszustand erlaubte eine einheitliche Bemessung der Dosis auf 500 mg der 5 %igen Wirkstofflösung, die immer mit einer Injektion verabreicht wurden. In wenigen Ausnahmefällen war eine Nachinjektion zur Intubation erforderlich. Da die Wirksamkeit eines Narkotikums als Funktion der Injektionsgeschwindigkeit aufgefaßt werden kann (das heißt lt. HARRFELDT von der Möglichkeit abhängt, das Mittel seiner Viskosität entsprechend so schnell wie möglich in den vorhandenen Venenquerschnitt zu injizieren), erhofften wir, durch kurze Injektionszeiten den hyperventilatorischen Effekt besonders deutlich herauszustellen. Die Injektion von PROPANIDID erfolgte mittels einer

weitlumigen Kanüle bei einer durchschnittlichen Injektionszeit von 14,6 sec.. Als Applikationsort wählten wir, um eine Gefährdung der Patienten durch eine versehentliche intraarterielle Injektion zu vermeiden, nach Möglichkeit Venen auf der Streckseite des Unterarmes oder des Handrückens. Nur in den Fällen, wo die Injektion in die Venen der beschriebenen Lokalisation aus individuellen Gründen nicht durchführbar war, erfolgte die Applikation in der Ellenbeuge. Schmerzreaktionen an der Injektionsstelle bzw. Reizerscheinungen an den punktierten Venen in Folge der kurzen Injektionszeit wurden nicht beobachtet.

4. Meßapparatur

Zur Messung der Ventilation vor und nach intravenöser PROPANIDID-Einleitung diente bei allen Untersuchungen das nach seinem Erfinder benannte Wright-Respirometer, ein Produkt der Firma British-Oxygen. Das Instrument, konstruiert als Form einer tragbaren Gasuhr, zeichnet sich aus durch Schmalheit, leichtes Gewicht, seinen geringen Luftwiderstand und seine schnelle Reaktion und kann, da es nur das Volumen des durchströmenden Gases anzeigt, bei Anwendung einer Stoppuhr zur Messung sehr kleiner Volumina angewendet werden. Das Zifferblatt des Respirometers zeigt in seiner Peripherie eine Einteilung in 100 Einheiten, die in entsprechenden Abständen durch die Ziffern 10, 20 usw. bezeichnet sind. Ein kompletter Umlauf des Zeigers bedeutet ein Volumen von 100 l. Eine kleine Skala am oberen Teil des Hauptzifferblattes mit 100 Einteilungen und den Ziffern 1, 2 usw. zeigt nach komplettem Umlauf des Zeigers ein Volumen von 1 l. Diese Einteilung ermöglicht ein exaktes Ablesen bis auf den Bruchteil eines Litervolumens. Auf eine Maske, unter Zwischenschaltung eines Adapters montiert, kann das Gerät für Beatmungsuntersuchungen angewendet werden. Dabei strömt die Expirationsluft durch das Einlaßventil in das Außengehäuse, wird durch 10 tangentiale Öffnungen im zylindrischen Statorring verteilt und verläßt den Ring durch das Auslaßventil. Ein flacher edelsteingelagerter Rotor mit zwei Flügeln wird durch das Gas in einer dem volumetrischen Gasstrom ungefähr gleichenden Geschwindigkeit in Bewegung gesetzt. Der Rotor ist durch ein Uhrwerk mit dem Zifferblatt in Verbindung, und ein Quecksilberverschluß schützt das Werk gegen Feuchtigkeit. Beim Aufhören oder Richtungswechsel des Durchstromes kommen die Zeiger zum Stillstand, so daß eine Gesamtangabe des durch das Respirometer in einer Richtung strömenden Gases ermöglicht ist.

Abb. III zeigt eine Skizzierung der Funktionsweise des Respirometers.



Schnittzeichnung durch das Respirometer nach Wright. Die tangentialen Schlitze (1) sind so angeordnet, daß der Gasstrom direkt auf den sich drehenden Flügel (2) gerichtet wird. Ein entgegengesetzt fließender Gasstrom übt keinen Drehimpuls aus (PFLUEGER).

5. Bestimmung der Volumenkapazität vor und nach i. v. Applikation von PROPANIDID

Die Differenz zwischen Ruheatemvolumen und Hyperventilationsvolumen wurde durch Bestimmung des arithmetischen Mittels

a) getrennt nach der Prämedikation

b) für die Gesamtuntersuchung

nach der Formel

$$x = \frac{x_1 + x_2 + x_3 \dots x_n}{n}$$

errechnet, wobei x_1 x_2 x_3 Einzelwerte unserer Meßreihe und n die Anzahl der Einzelwerte darstellen.

Die Umwelt- und speziellen Bedingungen, unter denen die Messungen vorgenommen wurden, glichen sich insofern, als alle Patienten individuell prämediziert waren, in liegender und entspannter Haltung atmeten, und dem psychischen Stimulus des folgenden operativen Geschehens unterlagen. Letzteres erforderte für die Ermittlung des Ruhe-Atemminutenvolumens eine besonders kritische Beobachtung der Atemtätigkeit des einzelnen Patienten und eine mehrfache Kontrollmessung, deren Resultierende arithmetisch ermittelt wurde und als Vergleichswert diente. Nach i. v. Applikation von PROPANIDID wurde mit beginnender Hyperventilationsphase, sehr deutlich erkennbar an den heftigen Thoraxbewegungen und dem charakteristischen Atemgeräusch, das Atemvolumen über einen Zeitraum von 15 Sekunden bestimmt. Die verkürzte Meßzeit wählten wir deshalb, weil die Hyperpnoe bei der geringen Injektionszeit erfahrungsgemäß verkürzt (LANGREHR) und nur so in signifikanter Weise darstellbar ist. Nach Abschluß der Messung wurde sofort intubiert oder die Narkose per Inhalationem fortgesetzt.

II. E r g e b n i s s e

1. Erscheinungsbild der PROPANIDID-Kurznapkose

Wenige Sekunden nach i. v. Applikation der 5prozentigen PROPANIDID-Lösung trat parallel mit dem Bewußtseinsverlust, erkennbar am Fortfall des Lidreflexes, bei allen Patienten, unabhängig von der Art ihrer Prämedikation, eine Hyperpnoe auf. Sie war charakterisiert durch eine starke Vertiefung der einzelnen Atemzüge bei nur geringfügiger Frequenzsteigerung. Dieser Periode der respiratorischen Stimulation, die die Meßzeit von 15 Sekunden Dauer immer geringfügig überschritt, folgte eine Phase der Atemdepression. Apnoeische Pausen, Ausdruck des Volumengefälles bei

PROPANIDID-Narkosen, traten nicht auf, da sie im Zuge der weiterführenden Narkose durch manuelle Atemassistentz überbrückt wurden.

2. Volumenzuwachs nach i. v. Applikation von PROPANIDID

Tabelle VI gibt die aus den Einzelmessungen errechneten Mittelwerte der Atemvolumina vor und nach intravenöser Einleitung von PROPANIDID wieder. Die Meßwerte sind in zwei Gruppen geordnet, wobei die Gruppe A die Ergebnisse nach Prämedikation mit Atropin und die Gruppe B die Größe der Volumendifferenz bei Atropin, Dolantin- bzw. Atropin, Dolantin, Atosilprämedikation enthält.

Prämedikation	Ruhe AMV	Hyperpnoe	Injektionsgeschw.	Anzahl
A. Atropin	8,93 l/min	27,6 l/min	15,9 sec.	14
B. Pethidin	8,74 l/min	27,2 l/min	14,2 sec.	36
Mittelwert A + B	8,7 l	27,2 l/min	14,7 sec.	50

Tab. VI. Ventilationsvolumina vor und nach i. v. Applikation von PROPANIDID.

Die Ergebnisse zeigen, daß nach einmaliger, schneller Injektion von PROPANIDID in der angegebenen Dosierung die beobachtete Volumensteigerung, resultierend aus einer Vertiefung der einzelnen Atemzüge und einer Erhöhung der Frequenz, im Mittel 200 % des Ausgangsvolumens beträgt. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Größe des Ventilationszuwachses während der Hyperpnoe im Vergleich zu den verschiedenen Prämedikationen konnten wir nicht nachweisen. Aus Tabelle VI und Abb. 3, in der die gemessenen Volumina nebeneinander aufgetragen sind, wird deutlich, daß die Volumenzunahme während der Hyperpnoe nach einer Prämedikation mit depressiven Pharmaka nur geringfügig von der bei einer reinen Atropinprämedikation differiert.



Abb. IV Volumenzuwachs nach i. v. Applikation von PROPANIDID

III. D i s k u s s i o n

Ein entscheidender Sicherheitsfaktor und somit wichtiges Kriterium für die klinische Brauchbarkeit eines jeden Narkotikums ist die Aufrechterhaltung eines normalen Gasaustausches. Die Konstanz des Gasaustausches, das heißt die Aufnahme von O_2 und die Abgabe von CO_2 , ist zwangsläufig dann gefährdet, wenn die adäquate Ventilation der Lungen durch den Einfluß eines Narkotikums beeinträchtigt wird. Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Atemrickbarkeit von PROPANIDID verdeutlichen den außerordentlich starken Wechsel der Ventilationsformen. Beginnend mit einer charakteristischen Stimulation in Form einer echten Hyperventilation von 20 bis 60 Sekunden Dauer und anschließender hypoventilatorischer oder apnoeischer Phase tritt bei Ende der Narkose wieder eine normale Atmung ein. Die Ventilationssteigerung steht in zeitlicher und qualitativer Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit und beträgt nach unseren Untersuchungen bei einmaliger schneller Injektion von PROPANIDID, unabhängig von der Prämedikation, im Mittel 200 Prozent des Ausgangsvolumens. Durch die Prämedikation mit Pethidin wird, wie aus Abb. IV hervorgeht, nur eine geringfügige Dämpfung der Hyperventilationsphase erzielt, ein Effekt, der möglicherweise durch die atemdepressorische Wirkung des Präparates erklärt wird. Der Volumenzuwachs resultiert vorwiegend aus der Vertiefung der einzelnen Atemzüge,

während die Atemfrequenz nur mäßig ansteigt (REICHEL et al). Nach REICHEL und Mitarbeitern führt jede weitere Injektion von PROPANIDID aus der depressiven Phase heraus zu einer erneuten Hyperventilation, die in ihrem Ausmaß jedoch weniger ausgeprägt ist. Diese dominierende atemanregende Eigenschaft läßt sich noch dadurch nachweisen, daß selbst eine barbiturat-provozierte Atemdepression mit Eponol durchbrochen werden kann (PFLUEGER). Die Betrachtung gerade dieser Tatsache legt den Vergleich zwischen der Atemstimulation nach PROPANIDID und der Wirkung zentral angreifender Analeptica nahe.

Von ungleich größerer Bedeutung ist die im Anschluß an das hyperventilatorische Stadium regelmäßig zu beobachtende hypoventilatorische Phase, während längere apnoeische Pausen eine relative Seltenheit darstellen (PODLESCH und Mitarbeiter). In dieser Phase, die bis zum Ende der Narkose andauert, ist bei einem mittleren Atemminutenvolumen von vier bis fünf Litern ein normaler Gasaustausch gerade noch gewährleistet (REICHEL et al).

Eine alveoläre Hypoventilation mit Anstieg der arteriellen und alveolären Kohlensäuredrucke wurde von REICHEL und Mitarbeitern nur bei Patienten mit längeren Atemstillständen beobachtet, deren Ausmaß bei der Kürze der apnoeischen Pausen und der zu erwartenden raschen Normalisierung der Blutgaswerte nach Beendigung der Narkose keine ernsthafte Gefährdung für den Organismus darstellt. PODLESCH und Mitarbeiter fordern jedoch die Möglichkeit künstlicher Atemassistenz bei PROPANIDID-Narkosen in Verbindung mit Opiatprämedikation, da auf Grund des atemdepressorischen Effektes dieser Substanzen längere apnoeische Pausen zu erwarten sind.

Nach den Untersuchungen von COLLINS ist die Sauerstoffversorgung während der PROPANIDID-Narkose bei einem Sättigungskoeffizienten von mindestens 96 Prozent in ausreichender Weise gesichert. Nach REICHEL und Mitarbeitern liegen die Sauerstoffdruckwerte am Ende der Atemdepression im allgemeinen über 70 mm Hg. Die Autoren weisen aber darauf hin, daß bei gefährdeten Patienten ein stärkerer Abfall der Sauerstoffsättigung nicht in Kauf genommen werden sollte.

Die Ursache der bei PROPANIDID-Narkosen auftretenden Hyperventilation mit anschließender Hypoventilation ist noch nicht mit Sicherheit geklärt. LANGREHR und L'ALLEMAND deuten die initiale Hyperventilation als Folge

eines komplexen Vorganges. Durch eine vorübergehende Lähmung der mechanosensiblen Lungenafferenzen, bewirkt durch die Eugenol-Abkömmlinge, kommt es zur Vertiefung der Atemzüge und durch den initialen Blutdruckabfall über eine Durchblutungsänderung der chemoceptiven Glomerula zu einer Steigerung der chemoafferenten Antriebe. Eine Reizung der Chemoafferenz des Carotissinus, wie sie auf Grund der Untersuchungen der genannten Autoren mit Estil für möglich gehalten wird, ist, soweit es PROPANIDID betrifft, nicht gesichert (WIRTH, HOFFMEISTER). Auf Grund der kurzen zeitlichen Dauer der Symptome sieht HARRFELDT die Atemdepression als eine posthyperventilatorische Gegenregulation, bedingt durch die vermehrte Kohlensäureabrauchung und nicht als Zeichen einer echten zentralen Depression. Die bisher vorliegenden Blutgaswerte (PO_2 , PCO_2 , Standardbikarbonat) sind für diese Deutung jedoch nicht ausreichend.

Die intravenöse Barbituratnarkose ist im Vergleich zu den Erfahrungen mit PROPANIDID charakterisiert durch eine sofort nach der Applikation auftretende, länger andauernde und - in Abhängigkeit von der Dosis - stärkeren Atemdepression (ZINDLER, PFLUEGER, BARTH, MEYER). Die initiale Hyperventilation, wie sie bei der PROPANIDID-Narkose regelmäßig beobachtet wird, tritt nach intravenöser Applikation von Barbituraten und Thiobarbituraten nicht auf. In einer Gegenüberstellung von Atemvolumen und -frequenz konnte PFLUEGER zeigen, daß schon bei geringen Barbiturat-Dosen eine Depression im Sinne einer Volumenabnahme resultiert und diese durch die gleichzeitige Frequenzsteigerung nur scheinbar im Sinne einer Volumenkonstanz kompensiert wird. Die Bedeutung dieser Ventilationsinsuffizienz liegt in der starken CO_2 -Retention, die als ausschließliche Funktion der alveolären Belüftung im Gegensatz zur O_2 -Untersättigung keine Kompensation von außen erfährt und bei gleichzeitiger Abnahme der pH-Werte zur respiratorischen Azidose, verbunden mit der Gefahr irreversibler Organschädigungen, führen kann. Diese Entwicklung wird in verstärktem Maße dann beobachtet, wenn zur Aufrechterhaltung einer intravenösen Langnarkose durch fraktionierte Applikation von Barbituraten eine Normalisierung der Atmung verhindert wird und es zu einer Zunahme der Azidose kommt. Wegen des relativen Übergewichtes des Parasympathicus über den Sympathicus unterliegt die Ventilation außerdem durch das Auftreten von Laryngo- und Bronchospasmen zusätzlich einer mechanischen Behinderung, die zu überraschenden Atemstillständen führen kann (BARTH, MEYER).

Die Ursache der Atemdepression bei der intravenösen Barbiturat-Narkose liegt in der zentralen Wirksamkeit der Präparate. Durch den direkten Angriff der Barbiturate auf das Atemzentrum tritt eine Lähmung der Atmung ein, während der Kreislauf noch unbeeinflusst ist. Nach Untersuchungen von GORDH (1945) und anderen setzt die depressive Wirkung auf die medullären Zentren und das pontine Atemzentrum schon ein, während das vagale System der Atemregulation noch resistent ist. GORDH vergleicht daher die Barbiturat-Narkose hinsichtlich ihrer Atmungswirkung mit einer Decerebrierung in der Brücke. Gelegentlich wird bei oberflächlicher Barbiturat-Narkose eine relative Übererregbarkeit der vagalen Selbststeuerung der Atmung festgestellt. Erst unter der Wirkung hoher Barbiturat-Dosen werden die peripheren Chemorezeptoren gedämpft bzw. ausgeschaltet, weil die Reaktionsfähigkeit auf CO_2 - und O_2 -Mangel erlöschen.

Abschließend kann festgestellt werden, daß in der stets auftretenden Atemstimulation nach PROPANIDID ein eindeutiger und positiver Unterschied zu der zentralen Depression durch Barbiturate und Thiobarbiturate liegt und damit ohne Frage eine ganz entscheidende Verbesserung der allgemeinen Narkosebedingungen erzielt wird.

IV. Zusammenfassung

Nach einführender Beschreibung der chemischen und pharmakologischen Eigenschaften von PROPANIDID wird über Untersuchungen hinsichtlich seiner stimulierenden Wirkung auf die Atmung unter besonderer Berücksichtigung verschiedener Prämedikationen berichtet. Bei allen 50 Versuchspersonen trat, nachdem in einer mittleren Injektionszeit von 14,6 Sekunden die i.v. Applikation von PROPANIDID erfolgt war, eine hyperpnoeische Phase auf, die in ihrer Dauer den Bewertungszeitraum von 15 Sekunden geringfügig überschritt und von einer Phase verminderter Atemtätigkeit abgelöst wurde. Das in der Hyperventilationsphase gemessene Atemminutenvolumen betrug im Mittel 200 Prozent des Ausgangsvolumens, wobei festgestellt wurde, daß Auftreten und Ausmaß der Hyperpnoe durch die verschiedenen Prämedikationen, insbesondere auch mit atemdepressiven Pharmaka, nahezu unbeeinflusst ist.

In einer abschließenden Erörterung wurden die Befunde unter Bezug auf die Literatur bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Barbiturate besprochen und auf die im Vergleich zu den Barbituraten schonendere Einwirkung von PROPANIDID auf die Atmung hingewiesen.

D Schrifttumsverzeichnis

1. BARTH, MEYER:
Moderne Narkose. Theorie und Praxis der Routineverfahren
Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart (1965) S. 87
2. COLLINS, V.:
Zitiert nach M. ZINDLER
Intravenous Anesthesia for Out-Patients
Acta Anesthesiologica Scandinavia (1965-Supplementum XVII) S. 64
3. DOENICKE, A.:
Methodik und Vorteile einer neuartigen Narkoseeinleitung
Therapeutische Berichte Bayer-Leverkusen (1967) H. 1, S.49
4. DOENICKE, A., TH. GÜRTNER, J. KUGLER, A. SCHEILENBERGER, W. Spiess:
Experimentelle Untersuchungen über das Ultra-Kurznarkotikum
PROPANIDID mit Serumcholinesterasebestimmungen, EEG, psychodiag-
nostischen Tests und Kreislaufanalysen *
5. GORDH:
Zitiert nach KILLIAN-WEESE
Die Narkose
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1954)
6. HARRFELDT, H.P.:
Technik und Erfahrungen bei 2700 Kurznarkosen mit PROPANIDID * S.186
7. HILTMANN, R., H. WOLLEBER, W. WIRTH u. F. HOFFMEISTER:
Neue estergruppenhaltige Phenoxyessigsäureamide mit narkotischer
Wirksamkeit * S. 1-17
8. HOFFMEISTER, F., E. GRÜNVOGEL u. W. WIRTH:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur intraarteriellen Verträglich-
keit von Narkotika * S. 106
9. HOWELLS, T.H., ODELL, J.R. u. HARNIK, E.:
Eine klinische Untersuchung über PROPANIDID *
10. LANGREHR, D.:
Endoanästhetische Wirkung von PROPANIDID und ihre Bedeutung für
das Verhalten von Kreislauf und Atmung * S. 244-245
11. LANGREHR, D. u. L'ALLEMAND, H.:
Anästhesist (1963) H.12, S.325
12. LIEBEGOTT, G.:
Pathologisch-anatomische Befunde nach Anwendung von Kurznarkotika *
S. 149

13. PAPE, H.D. u. OTTEN, M.:
Erfahrungen mit der PROPANIDID-Narkose bei kieferchirurgischen Eingriffen
DZZ (1966) H.10, S.1233-1237
14. PFLUEGER, H.:
Anästhesist (1960) H. 9, S.56-58
Fortschritte der Medizin (1968) H. 7, S. 308-310
15. PFLUEGER, H.:
Kurzlehrbuch der modernen Anästhesie
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1966) 19
16. PODLESCH, I. u. ZINDLER, M.:
Klinische Erfahrungen mit PROPANIDID * S.166 - 167
17. PODLESCH, I., DREWES, J. u. KÜSTER, D.:
Zbl. Chir. (1964) H. 1, S. 89
18. PODLESCH, I. u. MORGENSTERN, K.:
PROPANIDID-Narkosen bei therapeutischen und diagnostischen Eingriffen in der Chirurgie
Therapeutische Berichte Bayer-Leverkusen (1967) H. 1, S. 32-38
19. REICHEL, G., PODLESCH, I., ULMER, W.T. u. ZINDLER, M.:
Untersuchungen über die Wirkung des Kurznarkotikums PROPANIDID auf die Ventilation und den Gasaustausch
Anästhesist (1965) H. 14, S.184-190
20. SCHÜLE, H.:
Die intravenöse Kurznarkose in der Kieferchirurgie - Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen
DZZ (1966) H. 10, S. 1225-1232
21. THUILLER u. DOMENJOZ:
Anästhesist (1957) H. 6, S. 163
22. WIRTH, W. u. HOFFMEISTER, F.:
Pharmakologische Untersuchungen mit PROPANIDID * S. 18-45
23. WEIS, K.H. u. RUCKES, J.:
Funktionelle und morphologische Veränderungen nach Injektion des Kurznarkotikums PROPANIDID in die Arteria femoralis der Ratte *
S. 108-118
24. WRIGHT, B.M.:
A respiratory anemometer
J. Physiol. (1954) Dez.-Heft, S. 25
25. ZINDLER, M.:
Podiumsgespräch *

* Veröffentlicht in: FREY, HORATZ u. ZINDLER: "Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxycyessigsäurederivat PROPANIDID" (Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965)

Lebenslauf

Am 21. November 1941 wurde ich als einziges Kind des Gastwirts Theodor Gilbers und seiner Ehefrau Clara, geb. Dewies, in Straelen, Kreis Geldern, geboren.

Nach vierjährigem Volksschulbesuch von 1948 bis 1952 bestand ich die Aufnahmeprüfung zur Sexta an der Höheren Schule meiner Heimatstadt. Von 1956 an war ich Schüler am Staatlichen Gymnasium Thomaeum in Kempen, wo ich im März 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Nach einsemestrigem Studium an der Pädagogischen Hochschule in Köln im Sommersemester 1961 begann ich im Wintersemester 1961/1962 mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Universität Köln. Vom Wintersemester 1962/1963 an bis zur Ablegung der zahnärztlichen Vorprüfung im August 1965 studierte ich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn. Mein erstes klinisches Semester absolvierte ich im Wintersemester 1965/1966 an der Universität Würzburg, setzte im Sommersemester 1966 mein Studium an der Universität Bonn fort und bestand am 17. 7. 1968 meine zahnärztliche Prüfung.

Für die Überlassung des Themas sowie für die freundliche Hilfsbereitschaft möchte ich

Herrn PRIVATDOZENT DR. L. HAVERS

meinen herzlichen Dank aussprechen.

